中图分类号：R932；R288　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)19－0031－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.19.008

293 份桂龙咳喘宁制剂新的和严重药品不良反应报告分析*

谷晓云[1]，谢彦军[2]，霍艳飞[2]，袁明辉[1]，王　茜[1]，王振东[1]，李　霞[2△]

（1. 山东省威海市食品药品检验检测研究院，山东 威海　264200；2. 山东省药品不良反应监测中心，山东 济南　250014）

摘要：目的　为桂龙咳喘宁制剂的临床合理、安全用药提供参考。**方法**　收集山东省药品不良反应（ADR）数据库中 2008 年 5 月 1 日至 2023 年 4 月 30 日有关桂龙咳喘宁制剂新的和严重 ADR 报告 293 份，并对 ADR 报告的上报机构、年度变化趋势，药物剂型、给药途径、用法用量，以及患者人口学特征、既往史和家族史、用药原因、ADR 发生时间及临床表现等进行回顾性分析。比较分析各种桂龙咳喘宁制剂的药品说明书，分析 ADR 发生的风险因素。**结果**　293 份 ADR 报告涉及患者 293 例，共发生 399 例次 ADR。其中，新的 ADR 报告 285 份（97.27%），268 份来源于医疗机构；严重 ADR 报告 8 份（2.73%），均来源于医疗机构。2009 年至 2022 年报告的 ADR 中，2014 年的 ADR 报告最多（47 份），之后逐渐减少，2019 年又开始呈递增趋势。剂型涉及片剂（240 份）、胶囊剂（51 份）和颗粒剂（2 份）；给药途径均为口服，253 份（86.35%）符合药品说明书推荐剂量。患者的平均年龄为 55.26 岁，主要发生于≥60 岁的中老年患者（71.68%）；男女比例为 1.11∶1；既往无 ADR/药品不良事件（ADE）史 203 份（69.28%），既往 ADR/ADE 史为不详 90 份（30.72%）；家族 ADR/ADE 史均为不详；有吸烟史 38 份（12.97%）。用于支气管炎 123 份（41.98%），咳嗽 75 份（25.60%），祛痰平喘 19 份（6.48%），上呼吸道感染 17 份（5.80%），其他 59 份（20.14%）。ADR 多发生于用药后 1 d 内（79.18%）。399 例次 ADR 中，合并用药 16 例次；涉及 10 个系统/器官分类，主要包括胃肠系统损害、皮肤及其附件损害、中枢及外周神经系统损害、心率及心律紊乱等，主要临床表现为恶心、皮疹、腹泻、瘙痒、头晕、腹痛、呕吐、头痛等，多数患者整体预后良好。药品说明书中仅桂龙咳喘宁蜜炼膏简单标注 ADR，其他均为“尚不明确”。**结论**　桂龙咳喘宁制剂临床发生新的和严重 ADR 较多，但药品说明书中警示内容不够充分，缺乏特殊人群用药指导，应严格掌握药品的适应证及用药原则，用药时密切监测 ADR。药品上市许可持有人应主动完善药品说明书，保障用药安全。

关键词：桂龙咳喘宁；药品不良反应；安全用药；胸闷；心悸

New and Severe Adverse Drug Reaction Reports of Guilong Kechuanning Preparations: A Analysis of 293 Cases

GU Xiaoyun[1], XIE Yanjun[2], HUO Yanfei[2], YUAN Minghui[1], WANG Qian[1], WANG Zhendong[1], LI Xia[2]

(1. Weihai Institute of Drug and Food Inspection and Testing, Weihai, Shandong, China 264200; 2. Shandong Adverse Drug Reaction Monitoring Center, Jinan, Shandong, China 250014)

Abstract: Objective　To provide a reference for the clinical rational and safe use of Guilong Kechuanning preparations. **Methods**　A total of 293 new and severe adverse drug reaction (ADR) reports related to Guilong Kechuangning preparations from May 1, 2008 to April 30, 2023 were collected from the Shandong Province ADR database. The reporting institutions, annual trends, drug dosage forms, administration routes, usage and dosage, patients' demographic characteristics, past and family history, medication reasons, ADR occurrence time, and clinical manifestations of ADR reports were retrospectively analyzed. The drug instructions of various Guilong Kechuanning preparations were compared and analyzed, and the risk factors for ADR occurrence were analyzed. **Results**　Among 293 ADR reports, 293 patients were involved and 399 ADRs occurred. Among them, there were 285 new ADR reports (97.27%), of which 268 cases were obtained from medical institutions; eight severe ADR reports (2.73%) were obtained from medical institutions. Among the ADRs reported from 2009 to 2022, the highest number (47 cases) was in 2014, which gradually decreased and began to show an increasing trend in 2019; the dosage forms included tablets (240 cases), capsules (51 cases), and granules (2 cases); the administration route was oral administration, and 253 cases (86.35%) met the recommended dosage in the drug instructions; the patients' average age was 55.26 years old, mainly occurring in middle－aged and elderly patients aged ≥60 years old (71.68%); the male to female ratio was 1.11∶1; 203 cases (69.28%) had no history of adverse drug reactions (ADRs) or adverse drug events (ADEs), while 90 cases (30.72%) had an unknown history of ADRs or ADEs; the family ADR/ADE history of all patients was unknown; a total of 38 cases (12.97%) had a history of smoking. ADRs induced by Guilong Kechuanning preparations were reported in 123 cases (41.98%) for bronchitis, 75 cases (25.60%) for cough, 19 cases (6.48%) for anti－inflammatory and asthma relief, 17 cases (5.80%) for upper respiratory tract infections, and 59 cases (20.14%) for other conditions. ADRs mostly occurred within 1 d after medication (79.18%). Among 399 cases of ADRs, 16 cases were combined

*基金项目：山东省药品不良反应专业评价平台项目[2023SDADRKY37]。

第一作者：谷晓云，女，大学本科，主管药师，研究方向为药物警戒、药品不良反应监测与评价，(电子信箱)406707011@qq.com。

△通信作者：李霞，女，硕士，主任药师，研究方向为药物警戒、药品不良反应监测与评价，(电子信箱)sdadrzxzr@shandong.cn。

medication, involving 10 system / organ classifications, mainly including gastrointestinal system damage, skin and accessory damage, central and peripheral nervous system damage, heart rate and arrhythmia, etc. The main clinical manifestations were nausea, rash, diarrhea, itching, dizziness, abdominal pain, vomiting, headache, etc. Most patients had a good overall prognosis. In the drug instructions, only Guilong Kechuanning Honey Refining Cream was briefly labeled as ADR, while others were "not yet clear". **Conclusion** There are many new and severe ADRs in the clinical use of Guilong Kechuanning preparations, but the warning content in the drug instructions is not sufficient, and there is a lack of medication guidance for special populations. The indications and principles of medication should be strictly controlled, and ADRs should be closely monitored during medication. The marketing authorization holder (MAH) should actively improve the drug instructions to ensure drug safety.

Key words: Guilong Kechuanning; adverse drug reactions; safe medication; chest tightness; heart palpitations

桂龙咳喘宁制剂由桂枝、龙骨、白芍、生姜、大枣、炙甘草、牡蛎、黄连、法半夏、瓜蒌皮、苦杏仁组方，有外散风寒、燥湿祛痰、止咳平喘、降逆下气的功效[1]，主要用于治疗风寒或痰湿阻肺引起的咳嗽、气喘、痰涎壅盛等症，以及急、慢性支气管炎。国家药品监督管理局网站显示，目前我国已获得批准生产的桂龙咳喘宁剂型包括片剂、胶囊剂、颗粒剂、膏剂，分别获批4个、1个、1个、1个批准文号，涉及4家、1家、1家、1家生产企业。《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011版)》[2]、《社区获得性肺炎中西医综合治疗指南(2015年上海市基层版)》[3]指出，可选择桂龙咳喘宁制剂治疗痰浊阻肺证。随着桂龙咳喘宁制剂临床应用的日益增多，山东省药品不良反应(ADR)数据库收到的相关ADR报告数量呈上升趋势，而多数桂龙咳喘宁制剂的药品说明书中描述ADR为“尚不明确”。国内亦有关于使用桂龙咳喘宁制剂引起过敏反应的个例报道[4-5]。为研究桂龙咳喘宁制剂的ADR特征，本研究中对山东省ADR数据库中涉及桂龙咳喘宁制剂的ADR报告进行分析，为其临床合理、安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取山东省ADR数据库中2008年5月1日至2023年4月30日收集并确定为新的和严重ADR报告293份(涉及患者293例)，进行回顾性分析。

1.2 方法

根据《药品不良反应报告和监测管理办法》[6]中相关标准进行ADR关联性评价，筛选符合评价标准的新的和严重ADR报告。其中，药品说明书中已有描述，但ADR发生的性质、程度、后果或频率与描述不一致或更严重，按新的ADR处理；导致其他重要医学事件，如不进行治疗可能出现死亡、致畸等损害情形的，按严重ADR处理。采用Excel软件，统计ADR报告的上报机构、年度变化趋势，药物剂型、给药途径、用法用量，患者人口学特征、既往史和家族史、用药原因、ADR发生时间及临床表现。查阅桂龙咳喘宁制剂的药品说明书，分析ADR发生的风险因素。

2 结果

2.1 新的和严重ADR报告

ADR上报机构：293份ADR报告中，新的ADR 285份(97.27%)，其中268份来源于医疗机构，17份来源于自营企业；严重ADR 8份(2.73%)，均来源于医疗机构。

年度变化趋势：由于2008年和2023年统计数据仅是年度部分数据，故统计2009年至2022年山东省ADR数据库中桂龙咳喘宁制剂新的和严重ADR报告数量。由图1可知，2012年桂龙咳喘宁制剂ADR报告数量急速上升，2014年达到最高(47份)，之后急速下降，2019年又开始呈递增趋势。桂龙咳喘宁制剂ADR年度报告数量构成比与报告数量走势一致。

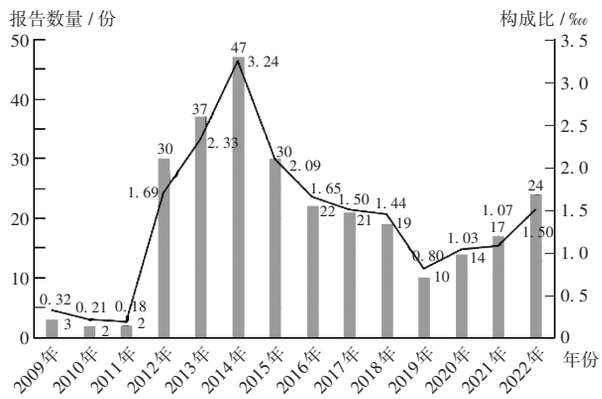


图1 新的和严重ADR报告数量与构成比年度变化趋势

Fig. 1 Change trends in the annual number and proportion of new and severe ADR reports

药物剂型和给药途径：293份ADR报告中，剂型为片剂240份(81.91%)，胶囊剂51份(17.41%)，颗粒剂2份(0.68%)。给药途径均为口服，均按药品说明书提示给药。

用法用量：293份ADR报告中，253份(86.35%)符合药品说明书推荐剂量[7]，但也存在超药品说明书用量现象，如每8小时1次、每次5粒(7例)和每8小时1次、每次4粒(3例)，其主要ADR表现为恶心、腹泻、皮疹等。

人口学特征：293份ADR报告中，男女比例为1.11∶1；平均年龄为55.26岁，主要发生于61~70岁患者(25.60%)。详见表1。

既往史和家族史：293份ADR报告中，既往无ADR/药品不良事件(ADE)史的203份(69.28%)，既往ADR/

表1 桂龙咳喘宁制剂新的和严重ADR报告患者的年龄与性别分布

Tab. 1 Age and gender distribution of patients with new and severe ADR reports induced by Guilong Kechuanning preparations

年龄	男(例)	女(例)	合计[例(%)]	年龄	男(例)	女(例)	合计[例(%)]
11~20岁	3	6	9(3.07)	61~70岁	37	38	75(25.60)
21~30岁	10	12	22(7.51)	71~80岁	26	21	47(16.04)
31~40岁	23	14	37(12.63)	81~90岁	7	6	13(4.44)
41~50岁	23	21	44(15.02)	≥91岁	1	1	2(0.68)
51~60岁	24	20	44(15.02)	合计	154	139	293(100.00)

ADE史不详的90份(30.72%);家族ADR/ADE史不详的293份(100.00%);有吸烟史的38份(12.97%)。

用药原因:293份ADR报告中,用于支气管炎123份(41.98%),咳嗽75份(25.60%),祛痰平喘19份(6.48%),上呼吸道感染17份(5.80%),其他疾病(如止咳化痰、慢性阻塞性肺疾病、抑制症状、肺气肿、支气管炎等)59份(20.14%),大多数与药品说明书适应证相符。

ADR发生时间:293份ADR报告中,ADR发生于用药当天的232份(79.18%),临床表现为恶心、皮疹、头晕、瘙痒、呕吐、腹痛、头痛、腹泻、心慌、胸闷、口干、心悸、嗜睡、腹胀、反酸等;发生于用药后2~7 d的59份(20.14%),临床表现为腹泻、恶心、皮疹、腹痛、瘙痒、腹胀、头痛、口干、头晕、心慌、心悸、胃不适、便秘;发生于用药后8~14 d的2份(0.68%),临床表现为皮疹、瘙痒、发热、头痛。

合并用药:293份ADR报告中,合并用药16例次(5.46%),主要为阿莫西林、阿奇霉素、罗红霉素、左氧氟沙星等抗菌药物和氨溴索、羧甲司坦、二羟丙茶碱等祛痰平喘类药品。

ADR累及系统/器官与临床表现:293份ADR报告中,共发生399例次ADR,临床表现涉及10个系统/器官,主要表现为恶心、皮疹、腹泻、瘙痒、头晕、腹痛、呕吐、头痛等。详见表2。

ADR转归:293份ADR报告中,转归情况为痊愈的213份(72.70%),好转79份(26.96),未好转1份(0.34%)。患者整体预后良好,但未好转的报告仍存在,其主要临床表现为失眠,上报时症状仍未好转。

2.2 药品说明书比较分析

查询美康合理用药软件(https://www.medicom.cn/.)中桂龙咳喘宁制剂的药品说明书,比较市售5个生产企业7个批准文号药品的说明书,发现药品说明书中ADR项、禁忌证、注意事项等类似。其中,ADR项多为"尚不明确",仅桂龙咳喘宁蜜炼膏药品说明书中ADR项为"本品可能引起恶心、呕吐、头晕、皮疹等过敏反应"。山东省ADR数据库收集到的ADR在相应剂型的药品说明书中均无相关描述,使医护人员无法准确掌握相应知识,导致临床用药存在安全风险。通过对山东省ADR数据库收集到的ADR进行分析,60岁以上老年患者的ADR发生率为46.76%,而所有剂型桂龙咳喘宁制剂的药品说明书中均无老年人、儿童、孕产妇等特殊人群用药相关描述。

表2 桂龙咳喘宁制剂新的和严重ADR累及系统/器官及其临床表现(n = 399)

Tab. 2 Systems / organs involved in new and severe ADRs of Guilong Kechuanning preparations and their clinical manifestations (n = 399)

累及系统/器官	临床表现(例次)	合计[例次(%)]
胃肠系统损害	恶心(94),腹泻(27),腹痛(23),呕吐(22),口干(10),腹胀(9),腹部不适(7),胃不适(6),反酸(4),胃灼热(4),便秘(3),上腹不适(3),食欲减退(2),食欲异常(2),胃肠道反应(2),胃胀(2),反胃(1),排便困难(1),胃肠不适(1),消化不良(1),血便(1)	225(56.39)
皮肤及其附件损害	皮疹(31),瘙痒(27),皮肤发红(3),红斑疹(1),局部皮肤反应(1),面色改变(1),皮肤潮红(1),荨麻疹(1),药物性皮炎(1),肢体肿胀(1)	68(17.04)
中枢及外周神经系统损害	头晕(26),头痛(20),麻木(1)	47(11.78)
心率及心律紊乱	心慌(13),心悸(7)	20(5.01)
呼吸系统损害	胸闷(8),呼吸困难(2),鼻黏膜充血(1),呼吸急促(1),咳嗽(1),咳嗽加重(1)	14(3.51)
全身性损害	发热(3),乏力(3),畏寒(2),发冷(1),感觉热(1),过敏样反应(1),水肿(1),疼痛(1)	13(3.26)
精神紊乱	嗜睡(2),憋气(1),困倦(1),失眠(1),厌食(1)	6(1.50)
心外血管系统损害	潮红(2)	2(0.50)
心血管系统一般损害	血压升高(2)	2(0.50)
其他特殊感觉功能损害	口腔干燥(1)	1(0.25)
不详	嘈杂(1)	1(0.25)

注:同一患者可能发生多个ADR,故例次数多于例数。

Note: The same case may involve several ADRs, so the number of ADRs is more than that of patients.

3 讨论

3.1 人口学特征

由表1可知,男女比例为1.11∶1,用药人群中男女患者数量差异不大,表明ADR的发生与性别无关;平均年龄为55.26岁,60岁以上老年人的ADR报告数量最多(137份),考虑与该年龄段身体机能下降、基础疾病较多、免疫力相对低下等因素有关。马书君等[7]的研究表明,老年人与吸烟人群是呼吸系统疾病的高发人群。因此,高龄、有吸烟史患者的临床用药需密切关注,同时关注患者既往ADR情况,加强用药监测。

3.2 ADR发生时间与转归情况

桂龙咳喘宁制剂新的和严重ADR多发生于用药当

天，最早发生于用药后10 min，最晚发生于用药后8～14 d。临床发生ADR后，应立即停药，并予相应治疗。多数患者ADR预后良好，但仍存在未好转的病例。因此，临床用药应加强ADR监测，早发现，早处理，密切关注心悸、胸闷等严重ADR。

3.3 ADR临床表现

桂龙咳喘宁制剂新的和严重ADR最常累及系统/器官为胃肠系统损害、皮肤及其附件损害、中枢及外周神经系统损害、心率及心律紊乱等，临床表现主要为恶心、皮疹、腹泻、瘙痒、头晕、腹痛、呕吐、头痛、心慌、胸闷等，整体预后良好，与文献[4－5]的报道基本一致。梁宇等[1]在桂龙咳喘宁胶囊联合沙丁胺醇治疗支气管哮喘的临床研究中发现，加用桂龙咳喘宁胶囊，患者头痛、心率加快等ADR发生率升高。冯瑞丰等[8]关于桂龙咳喘宁胶囊联合福多司坦治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究表明，加用桂龙咳喘宁胶囊，患者胃肠道不适、恶心ADR的发生率升高。因此，临床应注意胃肠系统、皮肤及其附件、中枢及外周神经系统的损害，一旦发现应予相应治疗。

3.4 严重ADR分析

桂龙咳喘宁制剂严重ADR报告8例，其中2例涉及合并用药，多因原患疾病需抗感染、止咳化痰治疗而使用。8例发生严重ADR的患者中，原患疾病分别为支气管炎3例、慢性阻塞性肺疾病3例、肺尘埃沉着病1例、上呼吸道感染1例；发生于用药当天的5例，发生于用药后1 d的3例，主要临床表现为心慌、心悸、胸闷、呼吸困难、腹泻等，预后皆为好转和痊愈。根据诺氏(Naranj′o)评估量表评估，关联性均为“可能”。桂龙咳喘宁制剂成分中，苦杏仁所含成分可水解产生剧毒的氰氢酸，其毒性主要表现为胸闷、心悸等，甚至呼吸麻痹等[9－10]；半夏、白芍、桂枝都存在一定毒性，其毒性主要表现为呼吸迟缓、胸闷、心慌等[9]；白芍、牡蛎、黄连、瓜蒌皮均性寒，多有清热解毒、活血、泻下等功效[11]，可能导致泄泻、腹痛等ADR[12]。因此，临床使用桂龙咳喘宁制剂时需进行中医辨证论治，结合病情综合判断，保障临床疗效的同时，减少和避免ADR的发生。

3.5 存在的问题与建议

药品说明书应包含药品安全性、有效性的重要科学数据、结论和信息，用以指导安全、合理用药，应详细注明ADR[13]。但目前桂龙咳喘宁制剂的药品说明书的ADR标记为“尚不明确”，仅蜜炼膏的ADR标注为“本品可能引起恶心、呕吐、头晕、皮疹等过敏反应”。因此，根据新的ADR定义判断，山东省ADR数据库收集的报告均为新的ADR，对于提醒临床医务人员和公众防范风险的警示力度不足，临床使用时易忽视桂龙咳喘宁制剂引发的ADR。建议药品上市许可持有人根据相关法规，收集、分析ADR，修订和完善药品说明书，以保障临床用药安全。

本研究结果显示，桂龙咳喘宁制剂临床发生新的和严重ADR较多，但药品说明书警示不足，无ADR描述，缺乏特殊人群用药指导，增加了临床用药风险。中成药发生ADR的因素众多，应用时应尽量减少合并用药，尤其是针对老年患者，应严格掌握药物的适应证及用药原则，用药前询问患者的过敏史、胃肠道病史，用药时密切监测ADR[14]。药品上市许可持有人应主动监测和研究应用中新发现的ADR，并及时在药品说明书中完善、增加，以保障用药安全[15]。

参考文献

[1] 梁　宇，蔡　峰. 桂龙咳喘宁胶囊联合沙丁胺醇治疗支气管哮喘的临床研究[J]. 现代药物与临床，2021，36(11)：2299－2303.
[2] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011版)[J]. 中医杂志，2012，53(1)：80－84.
[3] 熊东旭，谢　芳，何　森，等. 社区获得性肺炎中西医综合治疗指南(2015年上海市基层版)[J]. 上海中医药杂志，2016，50(7)：15－20.
[4] 黄蕊英. 桂龙咳喘宁胶囊、藿香正气水致过敏反应[J]. 海峡药学，2001，13(2)：31.
[5] 李育华. 桂龙咳喘宁胶囊致过敏1例[J]. 中国医院药学杂志，2001，21(5)：320.
[6] 中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[A/OL]. (2011－05－04)[2023－11－25]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110504162501325_7.html.
[7] 马书君，吕培培. 呼吸系统疾病患者流行病学特点及临床特征分析[J]. 中国社区医师，2023，39(26)：149－151.
[8] 冯瑞丰，张颖超，林振涛. 桂龙咳喘宁胶囊联合福多司坦治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究[J]. 现代药物与临床，2020，35(3)：497－502.
[9] 胡小玲.《伤寒论》药物的毒性问题研究[D]. 北京：北京中医药大学，2006.
[10] 林起铨. 常用中药引起毒性反应及其处理[J]. 安徽医学，1983(2)：97－99.
[11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2020：108－316.
[12] 白亚亚，张　桥，程鸿俊，等. 酒制对“寒性”中药影响的研究进展[J]. 中草药，2023，54(17)：5773－5785.
[13] 国家食品药品监督管理局. 药品说明书和标签管理规定[A/OL]. (2006－03－15)[2023－11－25]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20060315010101975.html.
[14] 张　娇，何　霞，童荣生，等. 65例中成药不良反应帕累托最优分析[J]. 中国处方药，2023，21(10)：126－128.
[15] 孙春晓，田月洁，谢彦军，等. 104例注射用磷酸肌酸钠新的和严重的药品不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒，2021，18(2)：145－149.

(收稿日期：2023－11－27；修回日期：2024－04－21)